UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PNEUMONIES INTERSTITIELLES A PLASMOCYTES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en avril 1962

PAR

Guy ESTAVIALLE

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*

LAPORTE (J). ..... *Assesseurs*

BARDIER .....

BOUISSOU .....

SALVADOR .....

IMPRIMERIE JULIA

2, rue Temponières

TOULOUSE

1962

Guy ESTAVIALLE

Contribution à l'étude des pneumonies interstitielles à plasmocytes.

Toulouse, Imprimerie Julia, 1962, in-8° (52 pages).

Thèse de Médecine, Toulouse, n° 19.

Guy ESTAVIALLE

Contribution à l'étude des pneumonies interstitielles à plasmocytes.

Toulouse, Imprimerie Julia, 1962, in-8° (52 pages).

Thèse de Médecine, Toulouse, n° 19.

Guy ESTAVIALLE

Contribution à l'étude des pneumonies interstitielles à plasmocytes.

Toulouse, Imprimerie Julia, 1962, in-8° (52 pages).

Thèse de Médecine, Toulouse, n° 19.

Guy ESTAVIALLE

Contribution à l'étude des pneumonies interstitielles à plasmocytes.

Toulouse, Imprimerie Julia, 1962, in-8° (52 pages).

Thèse de Médecine, Toulouse, n° 19.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0017

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PNEUMONIES INTERSTITIELLES A PLASMOCYTES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PNEUMONIES INTERSTITIELLES A PLASMOCYTES

THÈSE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en avril 1962

PAR

Docteur Guy ESTAVIALLE

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL	*Président*
LAPORTE (J).	*Assesseurs*
BARDIER	
BOUISSOU	
SALVADOR	

IMPRIMERIE JULIA
2, rue Temponières
TOULOUSE

1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LAZORTHES.
1er Assesseur		Blanc.
2e Assesseur		Cadenat.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET, LEFEBVRE. Brustier.
Professeurs honoraires		VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE,

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL.
Clinique médicale		GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL.
Clinique de neurologie et psychiâtrie		N...
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT (E.).
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique Rhumatologique		Ruffié (René).
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHES.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Electro-radiologie		MARQUÈS.
Embryologie		BROUSSY.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du travail.		PLANQUES.
Médecine sociale		BONHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Propédeutique médicale		GÉRAUD.
Thérapeutique		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	COULOUMA.
Pathologie médicale		LAPORTE (J.).
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M.	LAPORTE (Y.).
Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY.
Physique médicale		BRU.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M.	Bastide.
Anastésiologie		Lareng.
Carcinologie		Estrade
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie		Bessou.
Physique médicale		Commanay.
Histologie et embryologie		PLANEL.
Physiologie		MONTASTRUC.
Anatomie pathologique		BOUISSOU.
Parasitologie		RUFFIÉ (J.).

AGRÉGÉS

Pathologie médicale	MM.	MONNIER, Rascol, Ribau DELAUDE, CAL ZEL.
Pathologie chirurgicale	MM.	ENJALBERT, F CAT, PASQUIÉ, Souquet, Sarra zin.
Médecine légale		GRÈZES-RUEFF.
Odontostematologie		CADENAT (H.).
Pédiatrie et puériculture		BARDIER.
Dermatologie et syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Obstétrique		Espagno

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Oto-rino-laryngologie		CLAUX.
Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	M.	BOURBON.
Chimie pharmaceutique		BLANC.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Matière médicale		VINCENT.
Pharmacie galénique		STANISLAS.
Zoologie	M.	ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mme	Caujolle

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD.
Sciences physiques		PITET.
Toxicologie		Broussy (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.
Secrétaire		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Nous dédions ce travail :

A MON PERE ET A MA MERE

A MON FRERE

A MA SŒUR

AUX MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions pour l'enseignement et la formation médicale qu'il nous a dispensés dans son service.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre plus grand respect et de notre profonde admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur à la Faculté

Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger à notre Jury.

Qu'il soit assuré de notre admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

En le remerciant pour l'enseignement magistral qu'il nous a toujours prodigué avec une grande bienveillance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUISSOU

Maître de Conférence

Agrégé d'Anatomie Pathologique

Asssitant des Hôpitaux

Il a inspiré et guidé ce travail avec une méthode, une science, une amabilité dont nous lui sommes très reconnaissant.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Chargé de cours à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

En le remerciant d'avoir guidé nos premiers pas dans cette Faculté et de n'avoir cessé de nous prodiguer les conseils dictés par sa science, sa compétence, son amabilité inaltérable.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

AU DOCTEUR SELMA

Ancien Professeur à la Faculté de Médecine de Séville

En reconnaissance de ses conseils amicaux et éclairés.

A NOS MAITRES DE CONFERENCES
D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TALAZAC

Ancien Chef de clinique à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR DUPONT

Ancien Chef de clinique à la Faculté

Qui sont à la base de notre formation médicale.

PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE A PLASMOCYTES.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE A PLASMOCYTES DUE AU PNEUMOCYSTIS CARINII.

I - Clinique
- *a*) Symptomatologie ;
- *b*) Evolution.

II - Examens paracliniques
- *a*) Laboratoire ;
- *b*) Bactériologie ;
- *c*) Radiologie.

III - Diagnostic différentiel.

IV - Anatomie pathologique.

V - Etio-Pathogénie.

VI - Traitement.

VII - Observations :
- 1° de SACREZ,
- 2° LE TAN VINH.

VIII - Conclusions.

CHAPITRE III

LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE PLASMOCYTAIRE ENTITE MORBIDE ?
- *a*) Observation personnelle ;
- *b*) Discussion.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

L'étude d'une observation privilégiée que nous avons suivie dans le service de notre Maître, le Professeur SOREL, nous permet dans notre travail inaugural de revoir le problème de la Pneumonie Interstitielle lympho-plasmocytaire.

Cette entité anatomique a été d'abord analysée par AMMICH en 1930 comme étant un mode réactionnel aspécifique du poumon, lié à certaines conditions de prématurité ou de déficience organique.

La découverte au sein de la pneumonie interstitielle lympho-plasmocytaire d'un exsudat endo-alvéolaire en nid d'abeille contenant le pneumocystis carinii fit réviser cette conception : les auteurs considèrent actuellement la pneumonie interstitielle plasmocytaire comme nécessairement liée à la présence du pneumocystis carinii.

Ce fait est réaffirmé par LE TAN VINH (1954) qui reconnaît toutefois que la dissociation inverse peut se rencontrer : « Si à notre connaissance on n'a jamais observé de lésion septale de ce type (lympho-plasmocytaire) sans l'exsudat en nid d'abeille la discordance inverse peut se voir. »

Or LE TAN VINH ajoute que si l'infiltrat lympho-plasmocytaire ne s'observe qu'à la période d'état, la caractérisation du parasite reste possible tout au long de l'évolution morbide.

Dans notre observation complète au point de vue anatomo-pathologique, l'absence du pneumocystis carinii remet en discussion cette question.

On peut concevoir la possibilité d'une pneumonie interstitielle lympho-plasmocytaire comme étant aspécifique et secondaire à des causes diverses (terrain déficitaire) et revenir ainsi à la conception première d'AMMICH.

Après l'historique rattaché à cette question, nous présentons dans la deuxième partie de notre ouvrage l'étude pathologique de la pneumonie interstitielle lympho-plasmocytaire due au pneumocystis carinii. A cette occasion nous rapportons deux observations empruntées l'une à LE TAN VINH, l'autre à SACREZ.

Le troisième chapitre est consacré à l'exposé de notre propre observation déja publié par Messieurs les Professeurs J. FABRE, H. BOUISSOU et par Madame SENDRAIL-PESQUÉ.

Il se termine par la discussion posée par l'absence de pneumocystis carinii dans la pneumonie interstitielle plasmocytaire. L'infiltrat lympho-plasmocytaire est-il nécessairement lié au pneumocystis carinii ou peut-il être trouvé dans d'autres affections ?

Chapitre premier

HISTORIQUE

Rössle, en 1928, individualise le premier la pneumonie interstitielle à plasmocytes.

Dix ans plus tard Ammich la différencie de la pneumonie blanche syphilitique du prématuré et a le mérite d'en souligner le caractère anatomique essentiel : l'infiltrat lympho-plasmocytaire des cloisons inter alvéolaires. Ammich ne met pas en évidence d'agent pathogène et considère cette affection, non comme une entité nosologique, mais comme un mode réactionnel d'un organisme immature ou débile.

Peu à peu de nouvelles observations modifient cette première conception. Grâce à des techniques de coloration nouvelle et à l'emploi de grossissements optiques plus puissants, le concept d'une affection nosologique définie se fait jour.

En 1951, deux auteurs Tchécoslovaques, Jirovek et Vanek, mettent en évidence une lésion anatomo-pathologique nouvelle, un exsudat endo-alvéolaire spécial « en nid d'abeille ».

Cet exsudat accompagne la réaction plasmocytaire des cloisons inter alvéolaires, et contient des colonies importantes d'un certain organite, cause de la maladie.

A la suite de cette publication, de nombreuses discussions ont lieu sur la pathogénie de cette entité.

Le germe en cause est identifié par la plupart des auteurs comme étant le pneumocystis carinii, protozoaire de la classe des haplosporides.

Les études se multiplient, surtout dans les pays d'Eu-

rope Centrale (Tchécoslovaquie, Pologne, Allemagne) puis en Suisse et Italie.

La pneumonie interstitielle est signalée en Grande-Bretagne en 1955.

En France la première publication en est faite par l'Ecole Strasbourgeoise. (SACREZ, BEYER, FRÜHLING et MANTZ).

Cette école, à l'occasion d'une petite épidémie en Alsace (32 cas de juillet 1956 à juillet 1957) reprend l'étude complète de cette question, qui a fait l'objet de la thèse de DOLLÉ.

LE TAN VINH, en 1954, lui consacre une étude analytique.

La pneumonie interstitielle du nouveau-né fait l'objet d'un rapport au Congrès de la Société Italienne d'Anatomie Pathologique de Rome en 1957 (BIGNAMI et IOPPOLO, MALANDRA, SEGA, GABURRO et BIANCHI).

Ainsi et à la suite de nombreux ouvrages parus :

En Allemagne (AMPERL), 1952-53-56, HERABERG 1952, BACHMAN 1953, P IESS 1953-57, TOBLER 1950, 1953-56, K. WEISS 1955, MOSER 1956, WELLER 1956, etc...

En Suisse (FINGERLAND et VORTEL, 1954).

En Suède (CARLGREN, NATHORST et WINDEAHL, 1955).

En Angleterre (BARR 1955).

En Pologne (POLADKT et KLEPKOW 1956, BROZSKO et ZALEWSKI 1956, KOZARKA 1956, ZOLTOWSKA 1956).

En Italie (BIRESSI, CASTELLI, CLOMBO, 1956).

Au Canada (BERDNIKOFF 1958).

En France enfin (LELONG et LE TAN VINH 1954) et surtout l'école strasbourgeoise depuis 1952 avec BEYER, FRÜHLING, FORN, KLEIN, DOLLÉ).

La pneumonie interstitielle à plasmocytes est considérée, contrairement à l'opinion d'AMMICH, comme une entité nosologique bien spéciale due au pneumocystis

carinii. Seul ce protozoaire provoque dans le poumon cette réaction septale lympho-plasmocytaire. Déjà caractérisée par son critère anatomo- pathologique, reconnu par tous les auteurs, la réaction de l'interstitium pulmonaire, avec sa double particularité d'hypertrophie et d'infiltration plasmocytaire, la pneumonie interstitielle à plasmocystes du prématuré attendait son agent étiologique », le pneumocystis carinii, du nom d'un des premiers auteurs qui le décrivirent (Dugas 1956).

Récemment, en 1960, l'Ecole d'Anatomie Pathologique de Toulouse remet en question la spécificité étiologique de la réaction interstitielle à plasmocytes à l'occasion d'un cas mortel.

Chapitre II

ETUDE DE LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE A PLASMOCYTES SECONDAIRE AU PNEUMOCYSTIS CARINII

I. - Clinique.

La pneumonie interstitielle plasmocytaire est une affection qui survient électivement chez le prématuré (40 % des cas pour Dugas, 78 % pour Beyer et Frülhing, 84,5 % pour Tobler) ou chez l'enfant débile et hypotrophique entre le deuxième et le quatrième mois de la vie. Elle se présente quelquefois sous la forme de petite épidémie.

Elle semble plus souvent frapper les garçons que les filles.

Des formes bénignes et des formes graves peuvent se rencontrer.

a) *Symptomatologie :*

L'incubation serait de 15 jours environ, mais elle est en réalité très variable (Moristh et Reisetbaver pensent que l'incubation serait de 50 à 60 jours).

Le mode de début est insidieux. On ne note que rarement de petites poussées fébriles. L'enfant est pâle, hypotrophique, souvent anorexique. La courbe pondérale ne progresse pas. On note même quelquefois une chute de poids. Mais ce qui doit donner l'éveil, c'est la polypnée. En effet le rythme respiratoire est nettement au-dessus de la normale. Le plus souvent elle se situe entre 50 et 80 mouvements par minute. L'enfant peut être à ce stade de début légèrement cyanosé. Mais il est également un signe important sur lequel insiste Tobler : c'est la toux qui attire l'attention sur le système respiratoire

et qui peut permettre avec l'aide de la radiographie de faire le diagnostic à ce stade.

Le malade entre en suite dans la période d'état.

La dyspnée s'intensifie. Elle s'accompagne de cyanose au moindre effort, au moment des cris, au moment des biberons. Elle ne cède que sous la tente à oxygène, l'état général est mauvais ; c'est une période d'adynamie et d'épuisement.

Ces signes fonctionnels impressionnants contrastent avec la pauvreté des signes physiques.

L'auscultation est sensiblement normale ; tout au plus entend-on quelques râles légers au niveau des gouttières paravertébrales.

La percussion est strictement normale et jamais on ne peut mettre en évidence un syndrome pneumonique.

On note également une tachycardie ; 150-180 battements cardiaques par minute sont d'ordre courant. Il s'agit d'une tachycardie sinusale.

L'hépatomégalie est fréquente.

La température ne dépasse pas 38°. (Fait non surprenant lorsqu'on connaît la thermorégulation insuffisante du prématuré).

Quelques troubles digestifs sont parfois associés : anorexie ou vomissements.

b) *Evolution :*

Dans les formes graves, la dyspnée s'intensifie encore. L'enfant meurt dans un état de détresse respiratoire que les auteurs se sont complus à décrire : « Les yeux fixés au loin, épuisé, impassible, essouflé, les narines largement ouvertes, l'enfant lutte contre la mort » (Tobler).

Lorsque l'évolution est favorable, la période d'état peut s'étendre de une à quatre semaines environ, et l'on peut dire que le retour à la normale se fait aux environs de la cinquième semaine.

Existent aussi des formes bénignes qui n'apparaissent que sous la forme d'une maladie intercurrente et des formes compliquées.

Complications :

La pneumonie à pneumocystis carinii peut donner des complications. Ces complications sont de fréquence et de gravité variables (emphysème, méningite, méningo-encéphalite).

L'emphysème médiastinal en est une des plus fréquentes, souvent dévoilée par l'autopsie. L'Ecole Strasbourgeoise en a noté 3 cas sur ses 32 observations.

On a également rapporté le cas de pneumothorax soit généralisé, soit localisé le plus souvent au niveau des bases...

Beyer et Frülhing ont également rencontré 2 cas de méningite à liquide clair avec une albuminorachie aux environs de 0,30 gr et une réaction cytologique de l'ordre de 50 éléments (lymphocytes en majorité). Donat, Volbrandt, Sapienco ont signalé que des ponctions lombaires systématiques permettraient de mettre plus souvent en évidence ces méningites latentes.

La pneumonie à plasmocytes est susceptible de se compliquer de méningo-encéphalite.

Hallman et Ylpoo insistent sur la possibilité de complications tardives somatiques et psychomotrices.

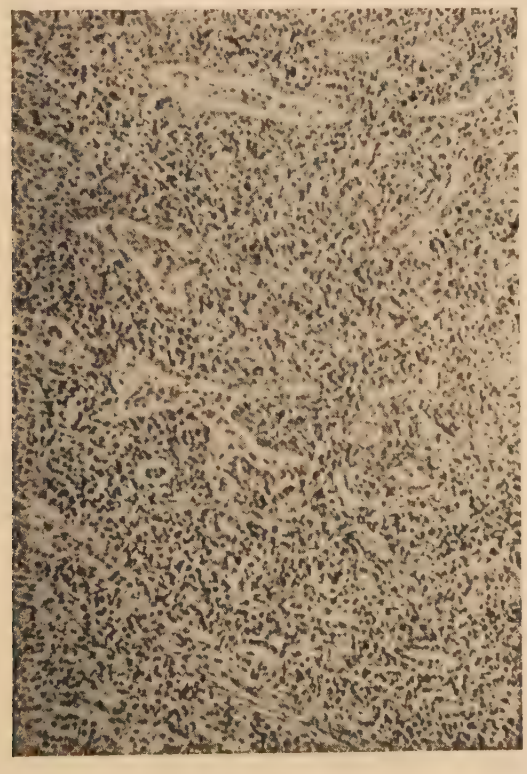
Le pronostic, compte tenu des complications est sévère : 43,7 % de décès pour Beyer, 50 % pour Weiss, 21,7 % pour l'Ecole Suisse sur 707 cas observés, 100 % pour les auteurs qui en dehors de toute notion d'épidémie, ne rencontrent que des cas isolés et dont le diagnostic ne peut être porté que sur la table d'autopsie.

II. - Examens paracliniques.

a) *Examens biologiques :*

A l'examen du malade, le diagnostic ne peut être qu'un diagnostic de présomption et il faut reconnaître que les examens biologiques ne sont pas d'un grand secours.

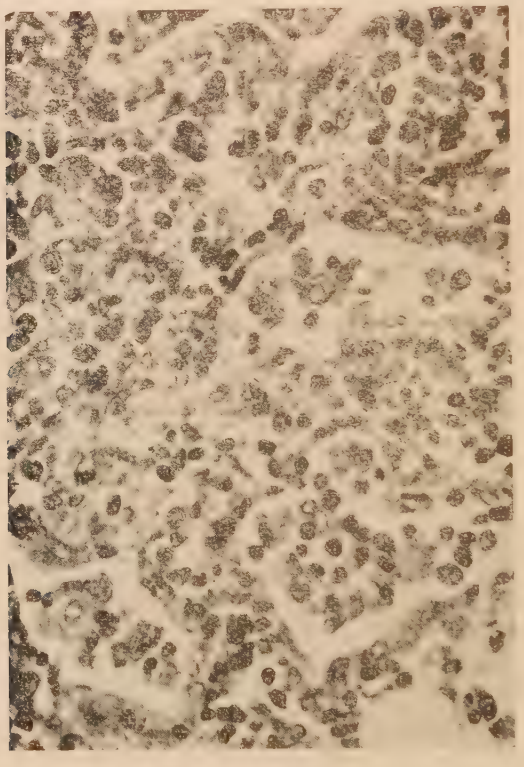
L'anémie normochrome et l'hyperleucocytose modérée (10,500 globules blancs en moyenne, exceptionnellement 40.000 leucocytes) sont quelquefois rencontrées.



Tissu pulmonaire à un faible grossissement. Infiltrat lymphoplasmocytaire et aspect pseudo-glandulaire des revêtements endo-alvéolaires.

Le taux des éosinophiles se situe entre 2,5 % et 5 %.
La réserve alcaline est aux environs de 50 volumes.
Le potassium est sensiblement normal.

La calcémie serait plus élevée que la normale et HALLMAN en 1955 retient cette hypothèse dans le déterminisme de la maladie.



Mêmes aspects à un plus fort grossissement. Les cavités alvéolaires sont occupées exclusivement par des éléments cellulaires desquamés.

L'électrophorèse montre dans les cas graves une flèche d'hyperglobulinémie portant surtout sur les alpha 2 globulines.

Les frottis pharyngés ainsi que le liquide de lavage gastrique ne permettent pas de mettre en évidence le

pneumocystis carinii. La réaction cutanée proposée par Vaneck et Jirovek peut être d'un utile secours.

Vivell, Navratl, Berta et Dvoracek ont mis également au point une réaction de déviation du complément, les antigènes étant obtenus à partir du poumon infecté. (On noterait la présence d'anticorps vers la deuxième semaine de la maladie). Dans 91 % des cas les réactions seraient positives.

Le seul moyen de diagnostic certain durant la vie serait la ponction biopsie pulmonaire (Avein et Likar). Ce mode de diagnostic n'est pas pratiqué couramment et ne peut être qu'un mode d'exploration exceptionnel.

En fait « la dyspnée intense, la cyanose, l'absence de fièvre, l'image radiologique, les conditions spéciales d'âge, de prématurité, de dystrophie dans lesquelles ont trouve le petit malade et surtout le nombre de cas antérieurement constatés peut aiguiller le diagnostic vers la pneumonie interstitielle à plasmocytes » (J. Fabre, H. Bouissou, Madame Sendrail-Pesqué).

b) *Radiologie :*

Si les examens biologiques donnent peu de résultats il n'en est pas de même de l'examen radiologique qui présente un intérêt considérable.

Nous empruntons à Sacrez, Beyer et Frülhing les idées principales concernant ces examens.

Ces auteurs considèrent l'existence de trois aspects radiologiques différents.

Dans la majorité des cas (19 cas sur 27) il s'agit d'une opacité homogène, peu dense et atteignant le plus souvent les sommets pulmonaires.

Il s'agit d'une image bilatérale donnant au cliché un aspect de « verre de vitre dépolie ». On note dans ces cas l'existence d'un emphysème compensateur ; les bases sont généralement libres.

Un deuxième aspect radiologique est constitué par un

infiltrat d'aspect nodulaire. Mais l'opacité de cet infiltrat est de densité faible et il tranche bien peu sur la grisaille diffuse.

Le troisième et dernier aspect radiologique rencontré dans la pneumonie à pneumocystis carinii montre des bulles d'emphysème de petites dimensions au milieu de zones de condensation ou des bulles plus volumineuses correspondant à un emphysème médiastinal.

Sacrez, Beyer et Frülhing pensent que ces trois aspects radiologiques correspondent à des stades évolutifs de la maladie, comme la majorité des auteurs (Tobler, Garsher et Malosi) l'avait proposé.

A une phase exsudative et œdémateuse de début se superposent les ombres homogènes bilatérales. Cette « grisaille » peut persister pendant toute l'évolution de cette affection.

Elle est alors l'apanage des formes bénignes et de gravité moyenne.

Par contre l'aspect nodulaire permet de porter un pronostic plus sérieux.

L'aspect nodulaire emphysémateux n'est constaté que dans les cas d'évolution fatale.

La radiologie est d'un grand secours lors des épidémies. Encore faudrait-il éliminer certaines affections donnant des images radiologiques similaires.

III. - Diagnostic différentiel.

En effet, du vivant du malade il est difficile de porter le diagnostic de pneumonie interstitielle avec certitude.

La notion d'épidémie peut être d'un utile secours. Il faut éliminer, en premier lieu, en raison de la polypnée, de la toux, des images radiologiques, les pneumonies atypiques à virus. Mais ici les examens paracliniques sont positifs : la formule sanguine oriente le diagnostic que confirme la sérologie. Sérologie spécifique de la grippe, des infections à coxsackie, de la mononucléose infectieuse, des rikettsioses. Le virus peut être aussi isolé par le laboratoire.

La pneumonie interstitielle risque également d'être confondue avec une broncho-pneumonie. Mais ici les signes physiques sont nets. D'autre part une broncho-pneumonie est toujours secondaire à une infection préexistante.

Les staphylococcies pulmonaires peuvent donner le change avec des pneumonies interstitielles présentant des images micro emphysémateuses. Il faut rechercher avec soin des antécédents cutanés. L'évolution, toutefois, oriente le diagnostic.

Il faut éliminer aussi des affections beaucoup plus rares.

Nous ne faisons que mentionner les pneumonies syphylitique et tuberculeuse, la maladie des inclusions cytomégaliques dans sa forme pulmonaire. (Les cellules caractéristiques de cette affection seront recherchées dans les urines et dans la salive).

Mais, répétons-le, le diagnostic de pneumonie interstitielle est très difficile du vivant du malade. Il est orienté vers cette affection :

1° par la notion d'épidémie ;

2° par les conditions spéciales de terrain, de prématurité ou dystrophie).

IV. - Anatomie pathologique.

Il existe deux sortes de lésions anatomopathologiques : la réaction septale et le bouchon en nid d'abeille. Nous les étudions séparément.

1° Les lésions interstitielles sont les plus anciennement connues. Il existe un épaississement très important des cloisons interalvéolaires. Infiltration comprenant surtout des éléments mononucléés (lymphocytes, mononucléaires de toutes tailles, la majorité ayant l'aspect habituel du plasmocyte).

Ce qui est surprenant c'est que l'on ne rencontre pas de foyers inflammatoires de type habituel. Les polynucléaires sont absents de cette infiltrat. Ce sont ces notions qui ont d'abord frappé les premiers auteurs et surtout Ammich.

Au sein de l'infiltrat, il est des plages où les cavités alvéolaires ne sont plus reconnaissables, leur paroi étant collabées par l'épaississement interstitiel. En réalité leur revêtement apparaît sous la forme de rangées régulières de cellules cubiques nettement hyperplasiques et donnant lieu parfois à un aspect pseudo-glandulaire. Ailleurs, au contraire, les cavités alvéolaires sont distendues, et elles sont occupées par un exsudat spécial.

2° Cet exsudat spécial a été qualifié par les différents auteurs d'image en nid d'abeille, car il présente une image ovalaire et aréolaire. La lumière alvéolaire est donc comblée par une masse amorphe, colorée en rose par l'éosine. Cet exsudat est dépourvu de cellules au début de l'affection puis il est bientôt envahi par des macrophages spumeux.

Il existe un amas de formations sphériques kystiques contenant dans leur région centrale un petit grain foncé à la limite de la visibilité. Il s'agit du pneumocystis carinii pour la grande majorité des auteurs.

Les lésions histologiques évoluent au cours de la maladie.

« Pour PLIESS, en Allemagne, LE TAN VINH, l'Ecole » Strasbourgeoise en France, la phase initiale serait mar- » quée par des lésions de type exsudatif, un œdème occu- » pant les cavités alvéolaires dont les parois sont bor- » dées par une sorte de condensation albumineuse, qui » donne lieu aux « membranes hyalines » si souvent » décrites. Puis viendrait la phase d'état avec son infil- » trat interstitiel, souvent monstrueux et ses innombra- » bles exsudats en nid d'abeille. La phase tardive se carac- » tériserait par une moindre densité de l'infiltrat inters- » titiel, ainsi que par la fragmentation et la lyse progres- » sive du contenu endo-alvéolaire, auquel se mêlent, en » plus ou moins grand nombre, des éléments cellulaires » desquamés.

« C'est principalement à cette phase tardive que se » voit l'hyperplasie du revêtement alvéolaire réalisant les » aspects pseudo-glandulaires. »

Mais LE TAN VINH souligne que si l'infiltrat lympho-plasmocytaire ne s'observe qu'à la période d'état, la caractérisation du parasite est possible tout au long de l'évolution morbide.

Ceci nous amène à entreprendre notre étude étio-pathogénique.

V. - Etio-pathogénie.

Le pneumocystis carinii est connu de longue date. Chagas, en 1909, l'isole d'un poumon de cobaye infecté.

En 1910, Carinii et Delanoë le retrouvent chez la plupart des animaux de laboratoire, plus spécialement chez le rat blanc et chez le rat noir.

En 1942 Van der Meer le découvre chez un nourrisson de 3 mois.

Enfin en 1953 Vanek et Jirovek l'isolent et pensent que le pneumocystis carinii est l'agent de la pneumonie interstitielle du nouveau-né.

Le pneumocystis carinii est facilement mis en évidence sur les frottis de poumon frais.

Il en est tout autrement pour les examens anatomo-pathologiques post-nécropsiques. Une technique spéciale de fixation et de coloration est nécessaire.

L'hématéïne éosine suffit à l'étude histologique élémentaire, mais elle colore peu ou mal le pseumocystis carinii.

Le Tan Vinh insiste sur la technique de Del Rio Ortega ou technique d'imprégnation argentine (les colorations de Wilder, le Giemsa, le Trichrome de Masson, donnent de moins bons résultats, le Gram n'est pas à conseiller).

La technique de Del Rio Ortega comprend tout d'abord une imprégnation de la coupe au carbonate d'argent ammoniacal suivie d'une fixation au nitrate d'argent.

Cette technique permet d'examiner non seulement les parasites libres qui se présentent sous la forme, nous l'avons dit, de petits points arrondis ou ovalaires à la limite de la visibilité mais surtout les formes kystiques.

Ces kystes sont constitués par une enveloppe de mucopolysaccharides, de 8 à 10 microns de diamètre englobant quelques petits corps sombres de 1 à 2 microns. La forme la plus caractéristique est constituée par un kyste à 8 éléments.

Chaque élément apparaît au carbonate d'argent amoniacal avec un noyau noir arrondi ou ovalaire avec un halo protoplasmique clair.

Ceci permet à Le Tan Vinh d'écrire :

« Si l'on soumettait les anciennes pièces anatomiques fixées au formol on se rendrait compte que l'exsudat intra-alvéolaire serait farci de pneumocystis carinii. »

Ce dernier, d'après Vanek et Jirovek est un protozoaire de la classe des haplosporides. Normalement sa virulence est très faible sur l'homme et elle ne se manifesterait que chez les prématurés ou chez les nouveaux-nés débiles.

D'autres auteurs pensent qu'il s'agit d'un champignon plus spécialement du type monilia albicans.

A partir d'un poumon infecté ou aurait reproduit chez le rat et chez le cobaye des lésions comparables à la pneumonie interstitielle.

VI. - Traitement.

Les sulfamides, l'A.C.T.H., la cortisone, ont tour à tour été essayés. Les résultats n'ont pas été convaincants.

Il en est de même pour le traitement antiprotozoaire (arsenic et dérivés stibiés). Ils ont cependant à leur actif quelques améliorations cliniques.

L'association tifomycine et mycostatine a été préconisée par l'Ecole Strasbourgeoise.

On a noté parfois une amélioration clinique à la suite d'une exsanguino transfusion.

Les auteurs suisses en 1955 et 1956 ont essayé les ondes courtes.

Le sérum de convalescents et les gamma-globulines n'ont pas donné les résultats escomptés.

Le « mégaphen » dérivé de la phénothiazine aurait donné un résultat favorable à Von Harnack dû certainement à la baisse de consommation d'oxygène obtenue par ce médicament.

En réalité, actuellement nous devons nous contenter d'une médication symptomatique, oxygènothéraphie, tonicardiaques et antibiotiques à large spectre pour éviter la surinfection toujours possible.

On n'a pas encore découvert de médication directement et spécifiquement active contre le pneumocystis carinii.

VII. - Observations.

Parmi les observations rapportées par les différents auteurs nous avons choisi celles de Sacrez et de Le Tan Vinh. Elles nous paraissent complètes et différentes l'une de l'autre par le compte rendu anatomo-pathologique des lésions qui comportent toujours néanmoins la présence du pneumocystis carinii.

OBSERVATION DE SACREZ

(Cas n° 9 de la thèse de Dollé, Strasbourg 1957)

H. Alain est né le 3 janvier 1957. Il est admis au service B pour prématurité le jour même de sa naissance. Il s'agit en effet d'un prématuré de 5 mois pesant 1 kg 800 ; il présente une cyanose péribuccale et gémit par intermittences. La ponction lombaire donne issue à un liquide xantochromique hypertendu riche en hématies. Les jours suivants, il présente encore quelques accès de cyanose nécessitant ponction lombaire et oxygéno-thérapie. Puis tout rentre dans l'ordre : l'enfant est rose et augmente régulièrement de poids.

Le 27 février à l'âge de 8 semaines il devient subitement pâle dyspnéique, légèrement polypnéique (55 inspirations minute).

L'auscultation pulmonaire est silencieuse mais à la radiocospie on note un léger flou des deux poumons. La température est à 37°.

La radiographie pulmonaire montre un médiastin supérieur un peu large et surtout une diminution diffuse de la transparence pulmonaire au deux tiers supérieurs (aspect de vitre dépolie).

L'enfant est traité par le chloramphénicol, l'oxygénothérapie constante et les tonicardiaques.

Il présente en plus un comportement anormal que nous rapportons à des séquelles d'hémorragie méningée.

L'enfant ne réagit nullement au traitement.

Il reste très dyspnéique, sans présenter de polypnée marquée (50-60 par minute). Il fait des crises de cyanose avec apnées de plus en plus fréquentes, presque à chaque biberon.

Il est anorexique et la courbe pondérale, non modifiée la première semaine de la maladie, stationnaire la deuxième semaine, devient descendante par la suite.

L'enfant meurt le 31 mars 1957.

A l'autopsie on ne constate pas de lésions pulmonaires macroscopiques très nettes, tout au plus une teinte un peu plus rose, une consistance un peu plus ferme que normalement.

Examen histologique (Professeur Frülhing) :

Poumon : image typique et devenue à présent classique de la pneumopathie interstitielle traînante. La quasi totalité des alvéoles de

nombreux îlots respiratoires montre une transformation pseudo épithéliale des éléments du revêtement alvéolaire qui présente une morphologie d'irritation avec de véritables pseudo monstruosités.

Les cavités alvéolaires sont généralement libres, mais certaines d'entre elles contiennent un réseau typique en nid d'abeille, riche en pneumocystes mêlés d'ailleurs à une nécrose fibrinoïde.

L'emphysème parcellaire est souvent très important. On retrouve assez fréquemment des images d'irritation avec hyperplasie du revêtement des bronchioles terminales.

Il existe même quelques images de métaplasie malpigienne.

L'infiltration interstitielle, typique de la pneumonie à plasmocyte est surtout histiocytaire et macrophagique.

Cette observation est typique. Elle associe infiltrats lymphoplasmocytaire et exsudat endoalvéolaire en nid d'abeille.

*

OBSERVATION DE LE TAN VINH
(Arch. Franç. de Pédiatrie, 1954)

L'enfant P. Dominique né à terme pèse 3 kg 350, il entre dans le Service à l'âge de 27 mois pour un eczéma de la face avec grosse adénopathie sous angulo-maxillaire. L'importance de cet eczéma et sa ténacité font mettre en œuvre un traitement hormonal à base d'A.C.T.H. puis de cortisone.

A l'âge de 22 mois, alors que l'eczéma est guéri depuis 3 mois, l'enfant présente un réticulo-sarcome localisé aux ganglions lymphatiques cervicaux avec métastases au niveau de l'humérus droit.

La ponction du ganglion cervical montre des cellules réticulaires à noyau volumineux, bourgeonnant, multinucléolé. La radiolographie de l'humérus droit montre de nombreuses géodes.

La reprise du traitement hormonal ainsi que la radiothérapie locale amène une amélioration considérable. A l'âge de 27 mois, soit 7 mois après l'apparition du réticulo-sarcome ganglionnaire surviennent des manifestations respiratoires, élévation thermique à 38°. Toux, dypsnée, râles bulleux des deux côtés du poumon, diminution diffuse de la transparence pulmonaire avec opacités nodulaires bilatérales. L'enfant meurt 10 jours après.

Ces manifestations sont considérées cliniquement comme la conséquence de la dissémination pulmonaire de la réticulosarcomatose.

L'étude anatomo-histologique montre qu'il n'en est rien. Il n'existe pas de réticulo sarcomatose métastatique dans le poumon. Celui-ci est congestionné dans son ensemble par de nombreux nodules d'infiltration. Chaque nodule est centré par une zone jaunâtre entourée par un cercle violet hémorragique. Histologiquement les lésions pulmonaires sont d'un type bien particulier. C'est une pneumonie à foyers disséminés. Chaque foyer se compose d'un groupe d'alvéoles, dont la cavité est obstruée par un exsudat spécial, rose, finalement granuleux, aréolaire, en toutes parties identiques à l'exsudat alvéolaire, en nid

d'abeille que nous connaissons bien maintenant dans la pneumonie interstitielle à plasmocytes du prématuré. Cet exsudat peut être pur ou plus fréquemment s'accompagne d'une réaction cellulaire faite de quelques macrophages spumeux. Mais, fait primordial, il n'existe pas dans ces foyers pneumoniques de réaction septale notable. Les cloisons intéralvéolaires sont à peine épaissies par la congestion vasculaire et la prolifération de quelques cellules fixes. Il n'existe aucune infiltration cellulaire lympho-plasmocytaire des cloisons intéralvéolaires dans la zone où l'exsudat alvéolaire en nid d'abeille est tout à fait caractéristique.

Les techniques électives à l'argent montrent ici encore dans l'exsudat à nid d'abeille alvéolaire une grande quantité de pneumocystis carinii avec leur morphologie habituelle.

En résumé il s'agit d'un enfant de 27 mois décédé d'une pneumopathie aiguë qui se révèle être une pneumonie à pneumocystis carinii avec sa réaction septale du type lympho-plasmocytaire.

Mais elle indique qu'un « exsudat alvéolaire typique peut exister » en l'absence de toute réaction septale lympho-plasmocytaire. Il y a » une corrélation étroite entre la présence de parasite et l'existence de » l'exsudat alvéolaire en nid d'abeille, qu'il s'accompagne ou non de » réaction septale importante du type lympho-plasmocytaire. Les tech- » niques histologiques permettent toujours de mettre en évidence dans » cet exsudat spécial de nombreux pneumocytis carinii.

« La réaction septale contrairement à l'opinion jusqu'ici classique » devrait être considérée comme une réaction accessoire, contingente, » non constante, liée à certains terrains spéciaux (enfant prématuré » par exemple) ».

Cette observation est différente de celle de SACREZ du point de vue anatomo-pathologique, puisque seul l'exsudat endoalvéolaire est constaté.

VIII. - Conclusions.

Ainsi, le pneumocystis peut-il provoquer une pneumopathie mortelle, indépendante de la réaction septale lympho-plasmocytaire. Et M. Dugas (1956), écrit : « Il paraît aujourd'hui justifié de considérer que, des deux altérations histologiques constatées dans la pneumonie interstitielle du prématuré, l'une septale, l'autre alvéolaire, c'est cette dernière qui est spécifique. L'exsudat alvéolaire est en effet constant et représente la traduction directe de l'infection pulmonaire par le Pneumocystis Carinii. » Selon Vanek, Jirovek et Lukes, si les publications antérieures à 1951 n'avaient pas fait état du « bouchon endo-alvéolaire c'est que de telles images » n'avaient pas su retenir l'attention des observateurs. » Elles seraient, en particulier, très reconnaissables sur » les micro-photographies du travail d'Ammich, mais » auraient échappé à l'investigation de cet auteur.»

Chapitre III

LA PNEUMONIE INTERSTITIELLE PLASMOCYTAIRE, UNE ENTITE ?

La pneumonie interstitielle est-elle toujours secondaire au pneumocystis carinii comme le pense la majorité des auteurs ?

« L'observation que nous apportons ici, d'une pneumonie interstitielle typique à plasmocytes, manifestation d'une staphylococcie pulmonaire, exclusive de toute infection par le pneumocystis carinii, vient démontrer que la dissociation inverse de celle indiquée par Le Tan Vinh et par Dugas peut parfaitement exister. L'infiltrat septal mononucléé peut, dans certaines conditions, apparaître indépendamment du réseau endo-alvéolaire en nid d'abeille et n'est pas nécessairement lié à la présence du parasite de Jirovek et Vanek.

La lésion interstitielle lympho-plasmocytaire, la première identifiée, reprend alors la valeur que lui avait reconnue Ammich, d'une modalité réactionnelle aspécifique, apparaissant sur un terrain spécial, où la prématurité, le très jeune âge, l'état dystrophique du sujet jouent un rôle essentiel. » (J. Fabre, H. Bouissou, Madame Sendrail-Pesqué).

OBSERVATION.

Françoise B... est âgée de 8 mois. Elle est hospitalisée dans le Service de médecine infantile de notre Maître, Monsieur le Professeur SOREL, le 2 avril 1960, avec le diagnostic de pneumopathie traînante.

Cet enfant a été nourrie au sein jusqu'à l'âge de six mois. On peut noter dans les antécédents une infection cutanée à évolution chronique avec adénopathies cervicales multiples.

A la fin du mois de mars 1960, premier épisode pulmonaire : dyspnée, toux, température de 40°. Un traitement général est institué.

L'enfant est traitée à la pénicilline, streptomycine et tifomicyne. L'amélioration clinique ne se manifestant pas, une radiographie pulmonaire est pratiquée le 4 avril; elle montre un poumon droit opaque et au sein de ce dernier une bulle très importante.

La pneumopathie s'améliore par la suite pendant une dizaine de jours. Puis brutalement le 21 avril se produit une aggravation de l'état général. A ce moment l'enfant est hospitalisé.

Dès l'entrée on est frappé par l'état hypotrophique de cette enfant ainsi que par son poids qui n'est que de 5 kg 540 ; le retard pondéral est donc très important. La température est à 39°. La pâleur, la prostration, le tirage nécessitent la mise sous la tente à oxygène.

L'auscultation révèle des râles fins et diffus, crépitants et sous crépitants avec prédominance au niveau de la base droite.

La percussion, une légère matité à droite.

On note une tachycardie importante, 150 pulsations par minute.

Traitement institué : perfusion réhydratante, érythromycine et terramycine.

Le lendemain la température descend à 37°, une radiographie pulmonaire est alors pratiquée.

Elle révèle :

1° A droite où siège manifestement le maximum des lésions, une bulle très importante à la partie médiane du poumon. C'est une bulle bien circonscrite. Il ne semble pas y avoir de niveau liquide. Cette bulle évide près de la moitié du poumon droit, elle est entourée par une zone opaque, alors qu'il existe une hyperclarté au niveau du sommet. Une image de profil confirme ces données et montre le long de la gouttière latéro-vertébrale une zone atélectasique.

2° A gauche un hile chargé et de fines images nodulaires au niveau du lobe supérieur, hyperclarté de la base.

3° Une masse inter trachéobronchique.

Un examen tomographique confirme les données. Il s'agit bien d'une volumineuse adénopathie inter trachéobronchique.

Une épreuve au lipiodol, se révèle négative ; il n'y a pas d'imprégnation de la bulle. Le diagnostic de staphylococcie pulmonaire est porté en raison tout d'abord des antécédents cutanés (pyodermite) et des examens radiographiques.

Des examens paracliniques sont également demandés ; un examen de gorge, fait important, dénote la présence de staphylocoques dorés pathogènes au milieu d'une flore banale et pauvre.

La vitesse de sédimentation est très accélérée : 136 millimètres au cours de la première heure, 157 au cours de la seconde.

Formule sanguine : globules rouges, 3.320.000 ; globules blancs, 13.500.

Il y a inversion de la formule blanche : on compte 12 polynucléaires : neutrophiles, 10 ; basophiles, 1 ; éosinophiles, 1.

Mononucléaires : lymphocytes, 78 ; monocytes, 10. H.B., 40 %.

Groupe sanguin A.

La réaction au timbre tuberculinique est négative.

Le culot urinaire est perturbé : albumine 0,50 gr. Cylindres granuleux et hématiques : 100 à 200 hématies, 50 à 100 leucocytes par mm^3.

Examen des selles : entérocoques et staphylocoques blancs.

Une ponction pleurale reste blanche.

Sous l'effet du traitement on note une légère amélioration, l'enfant reprend du poids.

Le 29 avril on pratique une nouvelle formule et numération sanguine ; elle montre une baisse du chiffre des globules rouges et des polynucléaires neutrophiles.

Les résultats sont les suivants :

2.970.000 GR ; 14.400 leucocytes ; PN : 4 ; L : 58 ; MM : 38.

Le culot urinaire s'est amélioré : albumine, traces ; 30 à 40 leucocytes par champ. Pas de cylindres.

Cependant rapidement surviennent de nouveaux clochers thermiques.

L'état général s'aggrave. La dyspnée ne s'améliore pas ; une cyanose des lèvres et des extrémités apparaît.

Le 7 mai 1960 l'exagération de la bulle droite, l'hyperclarté, fait redouter un pneumothorax, mais l'examen clinique dénote la présence de râles sous crépitants au niveau des deux bases, mais surtout localisés à la base droite. La percussion révèle une matité globale à droite. La tachycardie est importante et nécessite la prise quotidienne de deux gouttes de digitale. La tente à oxygène est plus que jamais nécessaire. Françoise B... est toujours sous érythromycine et terramycine intraveineuses. Elle reçoit également de petites transfusions sanguines de l'ordre de 100 cc, du plasma, des aérosols.

L'étude bactériologique du liquide gastrique révèle d'abondantes cultures pures de staphylocoques dorés pathogènes (Professeur ENJALBERT).

Peu à peu l'état général baisse. De nouveaux clochers thermiques apparaissent. La dyspnée s'accentue. L'enfant est à la fois pâle et cyanosée. La mort survient le 11 mai.

Le 9 mai une formule et numération avait été pratiquée. Elle donnait les résultats suivants :

4.400 GR ; 6.600 GB ; 4 PN ; 75 L ; 21 M.

Un examen radiographique montrait une modification de l'image. La zone atelectasique s'était généralisée. Par contre la bulle perdant son contour sphérique s'était aplatie et rétrécie le long du bord externe du thorax. A gauche on notait une exagération de l'hyperclarté.

Il s'agit donc d'une staphylococcie pulmonaire, staphylococcie prouvée par les antécédents, par la clinique, par les examens paracliniques.

Une autopsie a été pratiquée. Nous nous permettons de reproduire ici le compte rendu anatomo-pathologique du Professeur FABRE, du Professeur BOUISSOU et de Madame SENDRAIL.

Autopsie :

Bloc cardio-pulmonaire :

A l'ouverture de la cavité thoracique, les poumons ne se rétractent pas. Il n'y a pas d'épanchement pleural, pas de bulle emphysémateuse sous-pleurale.

Les poumons sont gris rosé, blanchâtres par endroits. Ils sont fermes.

Cœur en place, cavités droites dilatées. Pas d'anomalies des vaisseaux cardiaques.

Ganglions hilaires tuméfiés.

A la coupe : tissu pulmonaire très pâle, tacheté de rose par place. Le suc de raclage est abondant, légèrement grenu.

On constate à gauche de très nombreuses petites cavités. A droite, des cavités importantes, occupent la

partie inférieure du lobe inférieur. Ces cavités sont entourées d'un magma grenu. Elles ne sont pas serties par du tissu fibreux.

Au contact de la caverne du lobe moyen, la scissure pulmonaire est très épaissie.

Les bronches sont vides. Leur muqueuse n'est pas modifiée. La caverne du lobe inférieur est en communication directe avec la bronche lobaire.

Autres organes :

Foie congestif. Rate augmentée de volume. Tous les autres organes sont normaux.

L'étude histologique (Colorations Hématéine, Eosine, Mallory, Masson, Van Gieson) a porté sur divers fragments pulmonaires, sur un ganglion latéro-trachéal, sur un fragment de foie.

Poumon :

Sur la plupart de nos coupes, quelques aspects apparaissent remarquables dès le faible grossissement. C'est d'abord le caractère compact, très richement cellulaire du tissu pulmonaire qu'il nous serait bien difficile de reconnaître, de prime abord si nous n'étions avertis. Dans ce tissu très dense, on repère, çà et là, la section de vaisseaux et de bronches de divers calibres. Les fines sections bronchiques sont en général sans lumière, leurs parois étant collabées par l'épaississement du parenchyme avoisinant. Mais leur revêtement cylindrique est parfaitement intact.

Des images alvéolaires peuvent être identifiées au sein de ce tissu compact. Mais ce sont des cavités virtuelles tapissées par un revêtement épithélial cubique très distinct ; les lumières sont inexistantes par aplatissement des parois, c'est alors l'aspect atélectasique du poumon fœtal. Ailleurs elles sont encombrées par la présence de très volumineux macrophages à cytoplasme très clair, presque incolore. Enfin çà et là, apparaissent des plages entièrement nécrotiques où toute structure cyto-

logique a disparu, remplacée par une fine poussière de grains chromatiniens mêlée à d'innombrables amas microbiens de toutes tailles.

Ces divers aspects se précisent au fort grossissement.

Le caractère dense et cellulaire de la préparation est en relation avec l'extraordinaire épaississement des septa-alvéolaires. Au sein d'une fine trame collagène sont logées de très nombreuses cellules, histiocytes et surtout éléments mononucléés de la lignée sanguine : lymphocytes, mononucléaires de toutes tailles à noyau rond ou encoché, plasmocytes, ces derniers en nombre prépondérant. La grande diversité qui règne dans la taille, la forme, la chromaticité de ces plasmocytes ne permet d'en reconnaître qu'un petit nombre répondant au type normal et adulte. La plupart sont anormaux, avec un noyau très volumineux, allongé ou ovoïde, souvent échancré et disposé au centre de la cellule dont le cytoplasme est réduit à une simple couronne plus ou moins basophile. La chromatine de ces noyaux est répartie tantôt en amas fortement colorée, tantôt en une poussière de grains inégaux en désintégration manifeste. Histiocytes, lymphocytes, mononucléaires de toutes dimensions, plasmocytes, cellules conjonctives fixes se mêlent en plages cellulaires denses, parmi lesquelles se détachent des alignements réguliers de cellules cubiques égales, le revêtement des parois alvéolaires en hyperplasie manifeste, partout identifiable par sa régularité même. C'est l'aspect pseudo-glandulaire sur lequel a insisté l'Ecole Strasbourgeoise dans ses descriptions des lésions de la pneumonie interstitielle.

Dans certains coins de la préparation, la où les cavités alvéolaires sont plus larges et plus apparentes du fait de la moindre densité des septa, elles apparaissent encombrées d'abondantes cellules, très volumineuses, sphériques à cytoplasme spumeux, très pâle, à noyaux sans structure chromatinienne reconnaissable, en

vacuolyse, et pourvues seulement d'une membrane nucléaire qui en souligne les contours.

Trois remarques négatives :

1) il n'y a pas de polynucléaires, tant parmi les proliférations septales qu'à l'intérieur des cavités alvéolaires ou des lumières bronchiques.

2) nous n'avons jamais rencontré ces épaississements albumineux des rebords alvéolaires décrits sous le nom de « Membranes hyalines » dans les phases de début de la pneumonie interstitielle, à pneumocystis.

3) enfin en aucun point de nos préparations, nous n'avons reconnu le « bouchon alvéolaire » en nid d'abeille qui est l'élément caractéristique de cette affection.

Les cellules macrophagiques occupent seules les lumières alvéolaires quand celles-ci existent.

Par contre, dans nos coupes, des zones de nécrose massive, d'étendue variable, mais toujours en contact direct et immédiat avec le tissu pulmonaire densifié se juxtaposent aux lésions de pneumonie interstitielle. Dans ces plages nécrotiques pullulent des amas microbiens, cocci Gram positif, qu'il est facile d'identifier à des grappes de staphylocoques (Professeur L. Enjalbert). A ce niveau, aucune forme cellulaire ne subsiste, hormis quelques plasmocytes, parmi une abondante poussière chromatinienne. Là encore, absence totale de polynucléaires. La nécrose s'est opérée sans pus.

Outre ces vastes plages nécrotiques qui répondent aux contours des « bulles » microscopiques, on trouve çà et là, au sein même de la prolifération interstitielle, de toutes petites zones de semblable destruction cellulaire, centrées par une grappe de staphylocoques, amorce microscopique de futures bulles aériennes.

En résumé :

— Lésions typiques de pneumonie interstitielle ;
— Plages de nécrose, étendues ou surprises à un stade microscopique ;
— Profusion d'amas staphylococciques, tels sont les

aspects anatomo-pathologiques que l'on retrouve de façon diffuse dans tout le parenchyme pulmonaire surtout à droite.

Ganglion péri-trachéal :

L'architecture du ganglion est, dans son ensemble, conservée. La disposition folliculaire avec centres claires est ici très reconnaissable. La charpente réticulée est en hyperplasie manifeste. Constituée par des cellules à noyaux volumineux et pâles, elle forme des plages claires, d'aspect pseudo-épithélial qui contrastent avec la forte chromaticité nucléaire des éléments libres. Çà et là quelques plasmodes multinuclées accusent encore la réaction réticulée. Les parois endothéliales des sinus sont tapissées par des cellules cubiques et régulières qui saillent à l'intérieur des lumières et parfois les encombrent de leur abondante desquamation.

Parmi les éléments libres, peu de cellules rondes de type lymphocytaire. La plupart sont des formes mononucléées, de tous calibres et surtout des formes plasmocytaires, typiques ou atypiques, très souvent à deux ou trois noyaux.

Nous trouvons là une double réaction réticulo-endothéliale et lympho-plasmocytaire absolument parallèle à celle que présente le parenchyme pulmonaire.

Foie :

Distension des veines sus-hépatiques et élargissement considérable des sinusoïdes.

Les cellules hépatiques sont le siège de nombreuses vacuoles graisseuses. L'aspect de la travée est particulièrement net au niveau de la zone intermédiaire du lobule. »

II. - Discussion.

Le diagnostic clinique et radiologique de staphylococcie pulmonaire peut être porté du vivant du malade. Mais les constatations anatomo-pathologiques sont assez surprenantes.

Les lésions en effet ne répondent pas aux lésions habituelles des staphylococcies pulmonaires qui sont des lésions inflammatoires banales, réalisant le plus souvent une infiltration des cloisons inter alvéolaires par des polynucléaires. Cependant dans notre observation la responsabilité du staphylocoque est évidente par deux motifs : le premier, est la mise en évidence de zones nécrotiques caractéristiques du staphylocoque, le deuxième est la découverte du staphylocoque lui-même au sein des alvéoles pulmonaires. On le retrouve sur de nombreuses coupes.

D'autre part l'abondance de l'infiltrat interstitiel à mononucléaires aurait pu faire penser à une maladie systémique, à une réticulopathie, d'autant plus qu'on retrouvait les mêmes lésions anatomo-histologiques dans le ganglion péritrachéal. Mais nous avons vu que l'architecture du ganglion est assez bien conservée, d'autre part il n'y aurait aucune cellule monstrueuse. De plus les lésions hépatiques étaient d'ordre dégénératif ou vasculaire.

« Nos coupes montrent de façon caractéristique les » images histo-pathologiques de la pneumonie intersti- » tielle, telles que les auteurs l'ont décrite, à l'exception » toutefois de l'agent étiologique, puisque nous n'avons » jamais rencontré le « bouchon alvéolaire en nid d'abeil- le ». Certains nous diront peut-être qu'il y aurait lieu d'invoquer une association morbide du Pneumocystis Carinii et du staphylocoque, l'un le pneumocystis étant intervenu dans un premier temps pour réaliser la lésion

interstitielle, l'autre, le staphylocoque n'étant responsable que des fomes nécrotiques. De telles associations ont été décrites. Au Congrès de Rome de 1957, SEGA a discuté le rôle étiologique du pneumocystis carinii, là-même où les lumières alvéolaires le renferment en abondance. Dans l'observation qu'il rapporte, les préparations de tissu pulmonaire obtenues par empreinte mettaient en évidence d'innombrables colonies de parasites encombrant de leurs « bouchons en nid d'abeille » les cavités alvéolaires et bronchiques, tandis que les cultures de ce même tissu pulmonaire prélevé par ponction décelaient la présence d'un staphylocoque doré pathogène.

Cet auteur rappelait que l'année précédente, en 1956, REYE et SELDAM, de l'Institut de Pathologie de l'Hôpital pour enfants « Alessandra » de Sydney, avaient signalé un cas semblable de pneumonie à pneumocystis associée à une infection staphylococcique et où le staphylocoque avait été décelé dans le poumon.

Enfin, tout récemment, les auteurs polonais WITOLD, J. BRZOSKO et TADEUS ZALEWSKI, s'étant mis en rapport avec tous les centres pédiatriques de Pologne, ont insisté sur ce genre d'association pathogène et souligné que le pneumocystis carinii pouvait non seulement provoquer par lui-même une pneumopathie mais aussi compliquer une pneumopathie d'origine microbienne, staphylococcique en particulier ; comme aussi une pneumopathie à pneumocystis carinii pouvait secondairement se compliquer d'une infection staphylococcique. Mais, pour notre cas, s'il s'agissait de l'un ou l'autre de ces modes d'association pathogène, le pneumocystis carinii n'échapperait pas totalement à l'investigation microscopique. Rares ou abondantes les colonies du parasite peuvent toujours être démontrées là où il y a pneumocystose.

Si l'on se reporte aux descriptions des diverses phases lésionnelles, telles que les indiquent l'Ecole Strasbourgeoise, LE TAN VINH, BERDNIKOFF, etc... à la phase où l'infiltrat septpal est très important, l'exsudat endo-

alvéolaire en nid d'abeille ne manque jamais, c'est alors qu'il est le plus abondant. Dans notre observation, précisément, l'intensité de la réaction interstitielle correspondrait à la période d'état de la maladie, au moment où le parasite pullule à l'intérieur des alvéoles et ne risque pas d'échapper à la quête du chercheur averti. Or, dans aucune de nos coupes, prélevées sur des fragments multiples des deux poumons, il n'a été possible de le mettre en évidence. Dans ces conditions, il paraît peu logique d'imputer à un agent invisible le pneumocystis carinii une lésion anatomique au voisinage immédiat de laquelle abondent des colonies pures et massives de staphylocoques. Ne vaut-il pas mieux convenir du rôle indiscutable joué par ce germe dans les divers aspects lésionnels constatés tant dans l'infiltrat interstitiels que dans les plages de nécrose ?

Certes, ces deux sortes de lésions ne correspondent guère, dans la forme où nous les avons décrites, au « génie » morbidique classiquement reconnu au staphylocoque, fauteur d'abcès au pus « louable » et crémeux dû à l'intense réaction à polynucléaires.

Mais si nous nous reportons à l'histoire clinique de notre malade, nous pouvons faire deux remarques :

L'épisode pulmonaire est apparu après plusieurs semaines de traitement par les antibiotiques. Ce traitement appliqué à un germe résistant n'a pas supprimé l'infection. Tout au plus voyons-nous qu'il en a différé quelque peu les étapes. Mais, sous l'influence de l'antibiothérapie prolongée, les qualités pathogènes du staphylocoque se sont modifiées : il n'a plus été générateur d'un processus inflammatoire aigu et n'a pas formé de pus, d'autant que le terrain dystrophique sur lequel il agissait présentait une agranulocytopénie de plus en plus marquée.

L'inversion de la formule blanche est en effet le second point qui paraît devoir être souligné. Constatée dès le premier examen, elle n'a fait que s'accuser au fur

et à mesure de l'évolution clinique. A la veille de l'exitus, il n'y avait plus que 4 % de polynucléaires. Nous voyons dans cette privation de granulocytes un signe de l'insuffisance accrue des moyens de défense de cet organisme par ailleurs si manifestement hypotrophique.

Modifications du germe infectieux, altérations des moyens de défense de l'organisme, sont à l'origine des caractéristiques lésionnelles rencontrées au niveau du poumon.

Parmi celles-ci, les unes nous apparaissent essentiellement liées à l'agent microbien lui-même ; ce sont les lésions de nécrose, de destruction tissulaire d'emblée, indépendantes de toute réaction purulente, dans les foyers de plus grande pullulation staphylococcique.

Les autres, l'infiltrat septal lympho-plasmocytaire associé à l'hyperplasie des revêtements endothéliaux alvéolaires — éléments histo-pathologiques caractéristiques de la pneumonie interstitielle — représentent la réponse d'un tissu pulmonaire spécial, celui d'un nourrisson hypotrophique, aux défenses organiques notoirement diminuées.

C'est là précisément le type réactionnel que l'on trouve dans l'infestation pulmonaire par le Pneumocystis Carinii, agent agresseur de médiocre virulence, saprophyte, peut-être, chez le nourrisson normal, et devenu pathogène dans certaines conditions de prématurité ou de dystrophie. Beaucoup plus que le germe ou le parasite en cause, c'est le terrain sur lequel celui-ci évolue qui semble déterminant de la forme histo-pathologique de la pneumopathie ».

Chapitre IV

CONCLUSIONS

Les observations de Le Tan Vinh, de Sacrez et celle que nous venons de rapporter sont en apparence contradictoires. En fait elles nous permettent de faire la part de ce qui revient au pneumocystis carinii et de ce qui revient au terrain.

Il existe des pneumopathies à pneumocystis carinii. Mais leur lésion histologique fondamentale est constituée par le bouchon en nid d'abeille. La réaction septale, si elle a lieu, est toujours du type lympho-plasmocytaire. Mais il existe aussi des pneumopathies caractérisées histologiquement par le seul infiltrat lympho-plasmocytaire. Ce sont de véritables pneumonies à plasmocytes où le pneumocystis carinii ne se rencontre pas.

« Une telle conception n'est pas en désaccord avec ce que l'on sait d'autres hypertrophies septales observées dans d'autres états pathologiques signalés par Delarue dans la tuberculose pulmonaire, sous le nom de pneumonie réticulée hypertrophique dont il démontra le caractère non spécifique, retrouvées en suite à quelques variantes près dans le groupe des pneumonies atypiques. Elles sont considérées comme une façon de réagir du poumon à des agressions diverses pulmonaires ou extra-pulmonaires. » (Degas).

« Ainsi, et bien que représentant le substratum anatomique d'une affection désormais bien connue et bien individualisée, la pneumocytose, la pneumonie interstitielle à plasmocytes du nourrisson nous apparaît, selon la

conception même exprimée par AMMICH en 1930, comme le mode réactionnel aspécifique du poumon, lié à certaines conditions de prématurité ou de déficience organique. »

Vu : *Le Président de Thèse :*
SOREL

Vu : *Le Doyen :*
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 15 mars 1962

Le Recteur :
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Avhenainen (E. K.). — Interstitial Plasma Cell Pneumonia. *Pediat. Clin. Natxh. America*, février 1957, p. 203-214.
2. Ammich (O.). — Ueber die interstitielle Pneumonie des ersten Kindersalters. *Arch. Path. Anat.* 1938, CCCII, 539-554.
3. Asteroth (H.). — Ueber die interstitielle plasmacellulare Pneumonie *Frankfurter Zeitschr. für Path.* 1949, 60, 34, 364-374.
4. Bachmann (K. D.). — Ueber die Anwesenheit von Pneumocystis carinii bei der frühkindlichen plasmacellulären, interstitiellen Pneumonie. *Zeitschr, für Kinderheilk*, 1959, 73, 632-638.
5. Baar (H. S.). — Interstitial Plasmacellular Pneumonia due to Pneumocystis carinii. *The J. of Clin. Path.*, vol. 8, n° 1, p. 19, février 1955.
6. Benecke (L.). — Eigenastige Broncheolenerkrankung im ersten Lebensjohr. *Vehr Dtsch. Path. Ges.*, 1938.
7. Bentivoglio (G.), Panizon (F.), Cantarutti (F.). — *Acta Paed. Lat.*, 8, 593, 1955.
8. Bentivoglio (G.) und Gaburro (D.). — Die durch Influenza virus nervogerufene interstielle plasmacellulare Pneumonie mit Pneumocystose. *Zeitschr. für Kinderheilk*, 80, 652-655, 1958.
9. Berdnikoff (G.). — La pneumonie interstitielle plasmocytaire a pneumocystis. *Ann. d'Anat. Path.* 1958, T. 3, n° 3, p. 369 à 391.
10. Beyer (P.), Frulhing (L.), Klein (M. L.) et Dolle (F.). — Etude de la Pneumonie interstitielle. *Arch. Fr. de Péd.*, T. XVI, n° 1, p. 42-68, 1959.
11. Bignami (A.) et Ioppolo (C.). — Att del II° Convegno Soc. It. Anat. Patol. Roma, Marzo 1957, p. 49-50.
12. Bori (V. D.). — La penumoplasmose ou pneumonie interstitielle plasmacellulaire du nourrisson. *Pédiatrie* 1958, tome XIII, n° 1, p. 11-20.
13. Brandstein (L.) and Csillac (A.). — Experimental interstitial Plasmocellular Pneumonia. *Acta morph. Acad. Scien. Hungaricae* 1954, T. 4, p. 38-39.
14. Bruns (G.). — Zur Morphologie der Pneumocystis Carinii. *Zbl. Allg. Path. Anat.* 1954, t. 91, p. 168-173.
15. Bruns (G.) et Borrger (D.). — Ein Beitrag zur Histopochemie der Pneumocystis Carinii Virch. *Arch. Path. Anat.* 1955, T. 326, p. 278-295.

16. Brzosko (W.) et Zalewski (T.). — *Pediatria Polska* 1956, n° 5, p. 493.

17. Brzosko (W.) et Zalewski (T.). — Notes sur la penumonie du nourrisson due au Pneumocystis Carinii. *Arch. Fr. de Pédiatrie* 1958, T. XV, n° 5, p. 623-628.

18. Colombo (G.), Tauber (E.), Monateri (P. C.). — Aspetti radiologici della pplmonite interstiziale cosidetta « plasmocellulare » diagnosi precoce, forme silenti, complicanze. *Minerva Pediat.* 1956, 18, p. 699-705.

19. Diekmann (H.), Lindner (E.) un Stopka (E.). — Befunde bei Intersti tieller plasmazellulärer Pneumonie. *Beitr Path. Anat.* 1954, 114, p. 48-64.

20. Dugas (M.). — Pneumonie Interstitielle et Pneumonie à Pneumocystis. *Le nourrisson* 1956, T. 44, p. 270-277.

21. Eberling (W.) and Cohen. — Pneumocystis Pneumonia. *Pediatrics* mars 1958, V. 21, n° 3, p. 345-352.

21 *bis*. Fabre (Jacques), Bouissou (Hubert), Madame Sendrail-Pesquié. *Toulouse Médical*, 11 décembre 1960, p. 807-831.

22. Franchini (A. M.). — Interstitial plasma cell pneumonia with Pneumocystis Carinii. *Etudes néo-natales* 1956, T. 5, p. 119-164.

23. Frulhing (L.), Beyer (P.) et Korn (R.). — Anatomie Pathologique de la pneumonie interstitielle a Pneumocystis Carinii. Evolution histologique des lésions. *Ann. d'Anat. Path.*, T. III, n° 1, 1958, p. 55-81.

24. Gaburro (D.). — *Minerva Pediatrica* 12, 345, 1956.

25. Gaburro (D.). — Il problema eziologico della polmonite interstiziale (plasmacellulare) del laplarite e dell' immaturo. Atti del II° Convegno Soc. Ital. Anat. Patol. of Roma, Marzo 1957, p. 83-87.

26. Gaburro et Bianchi. — Atti del II° Convegno Soc. Ital. Anat. Path. Roma, Marzo 1957.

27. Gagne (F.) and Hould (F.). — Interstitial Plasmacellular (parasitic) Pneumonia in Infants Can. *Mad. Ass. J.* 1956, 74, p. 620-624.

28. Gajdusek (D. C.). — Etiologic agent of interstitial plasmacell pneumonia. *Pediatrics* 1957, 19, 543-565.

29. Giese (W.). — Pathogénèse and Aetiologie der interstitiellen plasmazellulären sänglingspneumonie. *Verh. dtsch. ges Path. Zentralbl. für Kinderheilk* 1953, T. 36, p. 284-286.

30. Gloggengiesser (G.). — Die pathologische Anatomie der Interstitiellen Säuglings pneumonie. *Frankfurter Zeitschr für Pathol.* 1951, 62, 213-222.

31. Goebel (A.) et Rudolph (G.). — Morphologische Veränderungen am Herzen bei der interstitiellen plasmazellularer Pneumonie. *Beitr. Path. Anat. Allg. Path.* 1955, T. 115, p. 561-585.

32. Gormsen (H.). — On interstitial Plasma cell Pneumonia in infants. *Acta Paediatrica* 1950, V. 39, fasc. 4-5, p. 291-314.

33. Hamperl (H.). — Zur Frage des Parasiten nachweiss bei der interstiellent plasmocellularen Pneumonie. *Klin. Wochenschr.* Septembre 1952, p. 820-822.

34. Hamperl (H.). — Variants of Pneumocystis pneumonia. *The J. of Path. and Bact.* Octobre 1957, V. LXXIV, n° 2, p. 353-356.

35. Hamperl (H.). — Ueber heilende und abortive Pneumocystis Pneumonie. *Virdrows Archiv.* 1957, 330, 325-336.

36. Howard (R. M.) abd Sheldon (W. H.). — Pneumocystis Pneumonia. *A.M.A.J. of Dis. of Children,* Janvier 1958, V. 95, n° 1, p. 18-24.

37. Jirovec (O.) et Vanek (J.). — Zür Morph. der Pneumocystis Carinii und zur Pathogenese der Pneumocystis Pneumonie. *Zbl. Allg Path. Path. Anat.* 1954, T. 92, p. 434-437.

38. Jirovec (O.). — Further recognitions about sucklings mneumonia caused by parasite pneumocystis carinii. *Pediatr. Oisty mit Engl. Zuss Fass.* 1954, T. 90, p. 199-202.

39. Jirovec (O.). — Ueber die durch Pneumocystis carinii verursachte interstitielle Pneumonie der Sänglinge Nschr Kinderheil 1954, T. 102, p. 476-485,

40. Koyeva (N.), Mikhailov (G.) et Silyanoskaya. — Pneumonie a Pneumocystis. Transcription du 7e Congrès des Pédiatres de l'U.R.S.S., p. 37, Medges 1957.

41. Kozarska. — *Pediatria Polska* 1956, n° 9, p. 1078.

42. Lelong (M.) et Le Tan Vinh. — Problèmes actuels de Pédiatrie, V. 1, *Annales de Pédiatrie* 1954, T. 11, p. 1035-1054.

44. Loustalot (P.). — Die interstitielle monocytäre Pneumonie. *Ann. Paediat.* 1951, V. 176, n° 6, p. 372-378.

45. Lukesh (I.) et Schwarzkopfova (E.). — Traitement prophylactique de la pneumonie interstitielle plasmocytaire des prématurés. Transcription du 7e Congrès des Pédiatres de l'U.R.S.S., p. 38, Medges 1957.

46. Lunseth (J. H.), Kirmse (T. U.), Presyna (A. P.) and Gerth (R. E.). Interstitial Plasma cell pneumonia. *The J. of Pediatrics,* Février 1955, V. 46, n° 2, p. 137-145.

47. Malandra (B.). — Sulla polmonite interstiziale plasmacellulare del lattante. Atti del II° Convegno della Societa Italiana di Anatomia Patologica Roma, Marzo 1957, p. 51-57.

48. Martin (C.). — Pneumonie interstitielle plasmocellulaire à pneupneumocystis. *Pédiatrie* 1957, T. 12, p. 393-402.

49. Martin du Pan (R.) et Roulet (F.). — La pneumonie interstitielle à cellules plasmocytaires. *Rev. Med. de la Suisse romande,* 1945, T. 65, p. 146-167.

50. Moser (L.). — Neber die Virusaetiologie der interstitiellen Säuglings pneumonie. *Zeitschr. f. Kinderhk.* 1955, T. 77, p. 349-362.

51. Moser (L.). — Ueber den Nachweiss des Virus der interstitiellen plasmacellulären Sanglings pneumonie im Tierversuch. *Zbl. Bakter. I. orig.* 1956, T. 165, 217-219.

52. Otto (H.) et Bauer (J.). — Ueber einen Fall von metastatischer Mykose bei interstitieller Pneumonie. *Frankfurt Z. Path.* 1955, T. 66, p. 348-361.

53. Pecchiai (L.) e Spinelli (F.). — Sulla polmonite interstiziale plasmacellulare dell' infanzia associata con Pneumocystis Carinii. Atti del II° Convegno della Societo italiano d'Anatomia patologica Roma, Marzo 1957, p. 123-131.

54. Pliess (G.). — Das mikrokulturelle Verhalten von Hefezellen und Bakterien bei der interstitielle plasma. Zellulären säunglings pneumonie. *Frankfurt. Z. Path.* 1957, T. 68, p. 153-184.

55. Pliess (G.). — Die Pneumocystis Carinii und ihre Bedeutung bei der interstitiellen plasmazellulären Sauglingspneumonie. *Frankfurt Z. Path.* 1953.

56. Reitano (R.). — Le polmonite interstiziali. Rel. al II° Congresso della Soc. Ital. di Anat. Pat. Roma, Marzo 1957. Ed. Cappelli Bologna.

57. Reye (R. D. K.), Seldaä (R. E.). — *Jour. of Path. and Bacter.* T. 72, p. 451, 1956.

58. Roulet (F.). — Ueber die interstitielle plasmazellulare Pneumonie in Saunglingsalter. *Schweiz Med. Wschr.* 1941, n° 22, p. 1313-1315.

59. Russel (H. T.) and Nelson (B. M.). — Pneumocystis Pneumonitis in American Infants. *The Amer. J. of Clin. Path.* Novembre 1956, V. 26, n° 11.

60. Sacrez (R.), Beyer (P.), Frhuling (L.) et Mantz (J. M.). — Pneumonie interstitielle à plasmocytes, à propos d'un observation. *Arch. Franç. Péd.* 1952, T. 9, p. 711-717.

61. Sega (E.). — Atti del II° Convegno Soc. Ital. Anat. Pat. Roma, Marzo 1957, p. 59-65.

62. Schmid (Kurt O.). — Zur Atiologie der interstitiellen plasma zellularen Pneumonie (saccharomykose) in Säuglingsalter. *Frankfurt Z. Path.* 1955, T. 66, p. 426-448.

63. Sternberg (S. D.) and Rosenthal (J. H.). — Interstitial plasmacell Pneumonia. *J. Pediat.* 1956, T. 46, p. 180-193.

64. Stolze (E.). — Veigleichende Untersuchungen bei frühkindlichen Pneumonien. 2bl *Allg. Path. Path. Anat.* 1954, T. 92, p. 29-34.

65. Tobler (W.). — Zür Kenntnis der plasmazellularen, interstitiellen Pneumonie. *Schweiz Med. Wschr.* 1945, T. 75, p. 201-202.

66. Tobler (W.). — La pneumonie interstitielle des prématurés. *Arch. Franç. Pédiat.* 1953, T. 10, p. 337-349.

67. Vanek (J. Z.). — Atypicka (intersticialni) pneumonie deti, vyvolana pneumocystis carinii. *Cas. Lek. ces* 1951, T. 90, p. 1121-1124.

68. VANEK (J.). — Parasitäre Pneumonie, verursacht durch Pneumocystit carinii. 2bl. für *Allg. Path. und Path. Anat.* 1954, V. 92, p. 424-437.

69. VANEK (J.) und JIROVEC (O.). — Parasitäre Pneumonie, Interstitielle Plasmazellen pneumonie der Frügeborenen verursancht durch Pneumocystis carinii. 2bl für Bakt. 1952, V. 158, p. 120-127.

70. VANEK (J.), JIROVEC (O.) et LUCKES (J.). — Interstitial plasmacell Pneumonia in infants. *Ann. Pediat.* 1953, T. 180, 1-22.

71. WEISSE (K.). — Die Virusaetiologie der interstitiellen, plasma cellulare Virus pneumonie. *Ergebn der inn Medizin n. Kinderheilkd* 1951, T. 2, p. 610-679.

73. WELLER (R.). — Zur Erzengung von Pneumocytosen im Turversuch. *Zschr. Kinderhk* 1955, T. 26, p. 210-279.

74. WELLER (R.). — Weitere untersuchungen ëber expermentelle Ratten pneumocystose in Hinblick auf ie interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen. 2 *Kinderhk.* 1956, T. 78, p. 166-176.